



## Trastuzumab Exposure during Pregnancy with Invasive Breast Cancer

Joon Won Min, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Yun Dan Kang, MD, PhD<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Surgery, <sup>2</sup>Obstetrics  
and Gynecology, Dankook University  
College of Medicine, Cheonan, Korea

Trastuzumab is a monoclonal antibody used for the treatment of human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer. There is a little information in the literature regarding the safe use of trastuzumab in pregnancy, although some reports suggest an increased risk of oligohydramnios. We present a case of woman on trastuzumab therapy for breast cancer who became pregnant and delivered healthy live infant.

**Key Words:** Breast cancer, Pregnancy, Trastuzumab

### 서론

유방암은 1년에 약 170만 명의 환자가 발생하는 세계에서 가장 흔한 여성암으로, 여성암의 25.2%를 차지한다.<sup>1</sup> 국내에서는 갑상선 다음으로 많이 발생하는 여성암으로, 발생률이 지속적으로 증가하고 있다.<sup>2</sup> 2014년도 통계를 보면 21,402명의 환자가 새로 발생하여, 1999년도 6,025명에 비해 3.6배가 증가하였다.<sup>3</sup> 다행히 전 세계적으로 유방암 사망률은 감소하고 있는데, 검진으로 인한 조기 유방암 발견과 유방암 보조요법의 발전이 그 이유로 생각되고 있다.<sup>4</sup> Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>; Genentech, San Francisco, CA, USA)은 human epidermal growth factor receptor (HER) 2의 단클론항체를 이용한 첫 번째 표적치료제로, 1998년 전이성 유방암의 치료제로 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받은 후 현재 HER 2 양성 유방암 환자의 표준 치료제로 사용되고 있다. 하지만 임신 중 trastuzumab의 사용에 대한 안정성은 확보되지 않았으며, 임신 제2, 3삼분기 때의 사용시 양수와 소증을 유발한다는 보고가 있다.<sup>5,6</sup> 이에 미국 FDA에서는 임신시 trastuzumab을 category D로 분류하고 있다.<sup>7</sup> 저자들은 최근 젊은 유방암 환자에서 수술 후 보조적 치료 중 계획하지 않은 임신으로 trastuzumab에 노출된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증례

**환자:** 32세

**주소:** 복부 팽만 및 자가임신반응 테스트 양성

**산과력:** 0-0-0-0

**월경력:** 월경 주기는 28일로 규칙적이었고 월경 양은 보통이었다.

**가족력:** 특이 사항은 없었다.

**과거력:** 2014년 좌측 유방에 만져지는 종괴로 내원하여, 조직검사 결과 침윤성 유방암으로 진단되었다. 수술 전 양전자방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography)에서 전이 소견은 없었고, 환자는 좌측 유방부분 절제술 및 감시 림프절 생검술을 시행받았다. 수술 후 조직검사 결과 T1N0로 진단되었으며, 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체는 음성, HER2 수용체는 양성이었다. 환자는 치료 후 임신 계획이 있었으므로, 환자와 상의 후 항암 치료 중 가임성 보존을 위해 생식샘자극호르몬방출호르몬 작용제

**Received:** 28 July 2017

**Revised:** 5 September 2017

**Accepted:** 9 October 2017

#### Correspondence to

Yun Dan Kang MD, PhD  
Department of Obstetrics and  
Gynecology, Dankook University  
College of Medicine, 119 Dandae-ro,  
Dongnam-gu, Cheonan 31116,  
Korea

**Tel:** +82-41-550-3792

**Fax:** +82-41-556-3878

**E-mail:** yundan76@dankook.ac.kr

Copyright© 2017 by The Korean Society  
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

(gonadotropin-releasing hormone agonist)를 쓰기로 하였다. 항암화학요법 1주 전부터 생식샘자극호르몬방출호르몬 작용제를 매 4주, 항암화학요법을 받는 시기 12주 동안 투여받았고, 아드리아마이신(adriamycin)과 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)를 3주 간격으로 4회 시행받았다. 환자는 항암화학요법과 방사선요법을 순차적으로 완료하였고, trastuzumab 피하제제(600 mg)를 투여받기 시작하였다. Trastuzumab 투여 전과 3개월 간격으로 multigated acquisition scan을 시행하였고, 심장 기능에 이상 소견은 없었다.

**현병력:** 환자는 trastuzumab 16차 투여 후 복부 팽만이 있어 소변 임신반응검사를 시행하였고, 양성 반응을 보여 산부인과를 방문하였다. 초음파검사상 임신 17주를 확인하였다.

**이학적 소견 및 검사 소견:** 산모는 체중 81.0 kg, 혈압 120/70 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃였고 전신상태는 양호하였다. 복부 초음파에서 양두정골 직경(biparietal diameter) 3.6 cm (17+2 weeks), 대퇴골 길이(femur length) 2.0 cm (16+1 weeks)로 확인되었으며, 양수지수 및 태아 심박수는 정상이었다. 혈액검사에서 백혈구 7,270/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 308,000/mm<sup>3</sup>였고, 요검사, 출혈 및 혈액응고검사, 간기능검사, 신기능검사는 모두 정상이었다. B형 간염항원검사와 매독검사는 음성하였고, 혈액형은 Rh(+) O형이었다. 사중표지물질검사(quadruple test)에서 다운증후군, 에드워드스증후군, 신경관 결손 모두 저위험군이었다.

**치료 및 경과:** 환자에게 임신시 trastuzumab의 양수과소증, 유산 등의 위험성에 관해 상의하였고, trastuzumab의 투여를 중단하였다. 이후 산부인과 검진상에서는 양수과소증 등의 산과적 합병증 없이 만삭까지 잘 유지되었다.

**분만 및 신생아 소견:** 산모는 규칙적인 산전 진찰을 받았으며 임신 38주 5일 양막이 파수되어 입원하여 유도분만을 시행하였으며 남아 3.57 kg, 아프가 점수 1분 9점, 5분 10점으로 질식분만하였다.

## 고찰

임신 중 유방암은 매우 드물며, 약 3,000-10,000명의 산모 중 1명이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>8</sup> 하지만 최근 임신 연령이 늦어지면서 임신 중 유방암이나 유방암 치료 후 임신에 대한 관심이 높아지고 있다. 실제로 미국 Surveillance Epidemiology and End Results database를 보면 가임 가능성이 있는 45세 미만의 유방암 환자가 12.1%를 차지하고 있다.<sup>9</sup> 특히 우리나라의 경우 서구에 비하여 젊은 유방암 환자가 많은 특징을 가지고 있

고, 폐경 전 유방암 환자의 비율이 47.9%를 차지하고 있어 임신 중 유방암의 치료의 중요성이 높다.<sup>3</sup> 그렇지만 아직 임신 중 유방암 환자의 치료에 대한 가이드라인은 잘 정립되어 있지 않으며, 특히 최근 유방암 치료제로써 많은 발전을 하고 있는 표적치료제의 임신 중 안정성은 확보되어 있지 않다.

침윤성 유방암에서 HER2 과발현은 20-25%에서 나타나며, trastuzumab은 재조합형 단클론 IgG 항체로 HER2 수용체에 결합함으로써 종양 세포의 성장을 억제하는 표적치료제이다.<sup>10</sup> Trastuzumab은 HER2 양성 유방암 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 전이 상태뿐 아니라 보조적 요법에서도 의미 있게 재발률을 낮추고 생존율을 높이는 것으로 나타나 HER2 양성 유방암 치료의 표준요법으로 쓰이고 있다.<sup>11,12</sup> 하지만, 미국 FDA에서는 임신 중 trastuzumab을 category D로 분류하고 있으며, European society for medical oncology와 미국 National comprehensive cancer network guideline에서도 임신 중 trasuzumab의 사용을 금기하고 있다.<sup>7,8,13</sup> 가장 많이 보고된 부작용은 양수과소증으로, 17증례를 모아 시행한 메타분석을 보면 61.1%에서 나타났다.<sup>14</sup> 그 이유로 태아의 신장 발달에 epithelial growth factor (EGF)가 중요한 역할을 하는데 trastuzumab이 EGF 수용체에 결합함으로써 신장기능을 떨어뜨리고, 그로 인한 양수과소증이 생기는 것으로 생각되고 있다.<sup>15</sup> 이런 양수과소증은 약을 중단함으로써 가역적으로 돌아오는 것으로 많이 보고되고 있다.<sup>14</sup> 임신 제1삼분기 때의 노출된 경우 양수과소증은 보고되지 않는데, 이는 trastuzumab 분자의 크기가 커서 임신 초기에는 태반 장벽을 통과하지 못하기 때문으로 생각된다.<sup>14</sup> 하지만 trastuzumab을 사용 중이거나 사용 후 3개월 이내 임신한 경우 25% (4/16)에서 자연적 유산을 보고하고 있기 때문에 주의가 필요하다.<sup>16</sup> 성인에서는 trastuzumab의 가장 큰 부작용으로 심독성이 보고되고 있지만, 노출된 태아의 경우에서 심독성이 보고된 경우는 없었다. 하지만 아직 장기간 추적관찰의 데이터가 없기 때문에 확인이 더 필요하다.

여러 증례를 보았을 때 임신 중 trastuzumab의 사용은 피하는 것이 좋다. 하지만 trastuzumab의 경우 항암 치료제와 달리 무월경을 유발하지 않기 때문에 환자가 주의하지 않는 경우 예기치 않는 임신이 발생할 수 있다. 본 증례의 경우에도 항암제를 쓰면서 무월경이 왔다가 회복되면서 바로 임신한 경우로 생각된다. 유방암 진단 전 임신을 계획하고 있었으나 임신이 되지 않았던 과거력이 있고, 일시적 무월경 후 바로 임신이 되었기 때문에 임신의 진단이 늦어졌다. 그렇기 때문에 trastuzumab을 사용하는 환자의 경우 피임에 대한 교육이 필요하다. Trastuzumab을 사용 후 3개월 이후 임신을 한 경우 정상 임신과 차이가 없음을 보였기 때문에 사용 후 3개월까지는 피임을 권고하는 것이

좋다.<sup>16</sup> 그럼에도 불구하고 trastuzumab 사용 중 예기치 않은 임신 하었을 때, 임상에서 많은 고민이 필요하다. 보조적 요법의 경우 trastuzumab을 중단하고 출산 후 재투여를 권유할 수 있다.<sup>8,13</sup> 하지만 진행성 유방암의 경우 지속적 투여를 고려할 수 있으며, 단기간의 추적 관찰을 통해 양수의 양을 모니터링하고 양수과소증이 진단된 경우 바로 투여를 중단해야 한다. 본 환자의 경우 환자와 상의하여 투여를 중단하였고, 출산 후 재투여를 고려할 수 있으나 보험 기준(첫 투여 후 1년간만 보험)에 벗어나고, 18차 중 16차를 완료하였기 때문에 더 이상 투여는 하지 않았다.

본 증례는 유방암 환자에서 임신 중 trastuzumab이 노출된 증례로 국내에서 첫 보고이다. 결론적으로 trastuzumab은 양수과소증이나 유산율을 높일 수 있기 때문에 임신 중 노출이나 투여 중 임신을 피해야 한다. Trastuzumab 투여 중 가임기 여성에서 치료 완료 후 6개월까지는 피임의 필요성을 교육하는 것이 중요하다. 예기치 않은 임신을 하었을 경우, 환자의 병기에 따라 충분한 상담 후 치료 방침을 정하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. [accessed on 20 May, 2017]. Available at [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- 2) National Cancer Information Center. Cancer statistics. [accessed on 20 May, 2017]. Available at [http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer\\_040102000000](http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040102000000).
- 3) Park EH, Min SY, Kim Z, Yoon CS, Jung KW, Nam SJ, et al. Basic facts of breast cancer in Korea in 2014: The 10-year overall survival progress. *J Breast Cancer* 2017;20:1-11.
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- 5) Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81.
- 6) Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-3.
- 7) US Food and Drug Administration. HERCEPTIN® (trastuzumab). [accessed on 20 May 2017]. Available at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf).
- 8) Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
- 9) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2008. [accessed on 20 May, 2017]. Available at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/).
- 10) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
- 11) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- 12) Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011;29:149-56.
- 13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer, version 2.2017. [accessed on 20 May, 2017]. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
- 14) Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:349-57.
- 15) Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, Shapiro CL. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-9.
- 16) Azim HA Jr, Metzger-Filho O, de Azambuja E, Loibl S, Focant F, Gresko E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:387-91.